



#3

Jc511 U.S. PTO  
09/514023  
02/25/00

## Bescheinigung

Die Bayer Aktiengesellschaft in Leverkusen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verfahren zur Synthese  $\alpha$ -substituierter Ringsysteme"

am 5. März 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 B und C 07 C der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 27. Dezember 1999

**Deutsches Patent- und Markenamt**

**Der Präsident**

Im Auftrag

Zitzenzier

Aktenzeichen: 199 09 600.7

**Verfahren zur Synthese  $\alpha$ -substituierter Ringsysteme**

5 Durch das erfindungsgemäße Verfahren wird mit wenigen Reaktionsschritten ein neuer, vorteilhafter Zugang zu  $\alpha$ -substituierten Ringsystemen bereitgestellt.

10 Zu diesen Ringsystemen zählen auch die Tetrahydroaniline. Diese sind interessante Vorprodukte von Feinchemikalien oder auch Pflanzenschutzmitteln, da an der Doppelbindung weitere Transformationen möglich sind. Sie sind weiterhin eine mögliche Quelle für Cyclohexylamin, das als Vulkanisationsbeschleuniger bzw. Korrosionsinhibitor und als Vorstufe von synthetischen Süßstoffen (z. B. für Cyclamat) Verwendung findet.

15 Nach dem bisher bekannt gewordenen Stand der Technik sind zur Herstellung von Tetrahydroanilinen eine Vielzahl von Stufen bzw. Teilschritten erforderlich: P. Kocovsky (*Synlett* **1990**, 677) beschreibt einen Zugang zu Tetrahydroanilinderivaten durch Umsetzung von Cyclohexenon mit Hydroxylamin in Pyridin zum Cyclohexenonoxim, das anschließend in Pyridin acyliert und dann mit Lithium-Aluminium-Hydrid reduziert wird. Mit diesem Verfahren werden zwar gute Ausbeuten erzielt, eine Reduktion mit Lithium-Aluminium-Hydrid ist für eine industrielle Anwendung  
20 bzw. die Herstellung großer Mengen jedoch nicht geeignet.

25 Y. Yang, F. Diederich und J. S. Valentine (*J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7195 und *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7826) beschreiben die Oxidation von Cyclohexen mit Iodosylbenzen in Gegenwart von Aluminiumtriflat und Acetonitril in Ausbeuten von maximal 13%. T. Shono und A. Ikeda (*J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7892) legen die Elektrooxidation von Cyclohexen in Acetonitril mit geringen Mengen Wasser dar, erhalten das gewünschte Tetrahydroanilinderivat allerdings nur als Nebenprodukt. Eine Aussage über die Ausbeute wird nicht gegeben. T. Toshimitsu, H. Owada, T.  
30 Aoi, S. Uemura und M. Okana (*J. C. S., Chem. Commun.* **1981**, 546) führen eine

Wasserstoffperoxidoxidation von  $\alpha$ -Selenylphenyl-acetamidocyclohexan durch und gelangen bei Temperaturen von 250°C in sehr guten Ausbeuten zum gewünschten Tetrahydroanilinderivat, allerdings unter Zuhilfenahme des industriell kaum verwendbaren Selens.

5

R. Jumnah, M. J. Williams, A. C. Williams (*Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 6619 und J. F. Bower, R. Jumnah, A. C. Williams, J. M. J. Williams (*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1411) beschreiben ein Verfahren zur Herstellung eines tosylierten Tetrahydroanilinderivats durch Umsetzung von O-Acyl-2-Cyclohexenol mit Tosylamid unter Palladiumkatalyse. Ebenfalls beschrieben wird ein Weg ausgehend von O-Acetyl-2-cyclohexenol durch palladiumkatalysierte Umsetzung mit einem Azidion zum Azido-2-cyclohexen und anschließende Transformation des Azids mit Thioessigsäure zum Acetamido-2-Cyclohexen mit einer Gesamtausbeute von 46%. Diese Verfahren weisen eine hohe Stufenzahl auf und es werden z. T. schlecht zu handhabende Edukte (Azid) eingesetzt.

10

15

Y. Ichikawa, M. Yamazaki, M. Isobe (*J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1993**, 2429) sowie Y. Ichikawa, M. Osuda, I. I. Ohtani, M. Isobe (*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1449) schildern ein Verfahren, bei dem zunächst 2-Cyclohexenol mit Trichloacetylisocyanat und Kaliumcarbonat zum O-Carboxamid-2-cyclohexenol umgesetzt wird, das in einem Folgeschritt zum O-Cyano-2-cyclohexenol dehydratisiert wird, das dann wiederum zum 2-Cyclohexenylisocyanat mit guten Ausbeuten umgelagert wird. Dieses 2-Cyclohexenylisocyanat wird dann mit Trimethylaluminium zum gewünschten Tetrahydroanilinderivat umgelagert. Besonders nachteilig wirkt sich hierbei aus, daß stöchiometrische Mengen Trichloacetylisocyanat und für diese Umlagerung schlecht zu handhabendes Trimethylaluminium benötigt werden.

20

25

30

C. Briguet, C. Freppel, J.-C. Richer und M. Zador (*Can. J. Chem.* **1974**, 52, 3204) beschreiben ein Verfahren zur Oxidation von Cyclohexen mit Cerammoniumnitrat in Acetonitril, das 1% Wasser enthält und erhalten das Acetamido-2-cyclohexen. Hier ist die stöchiometrische Verwendung von Cerammoniumnitrat für eine industrielle

Anwendung hinderlich. Y. Leblanc, R. Zamboni, M. A. Bernstein (*J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1971) schildern eine En-Reaktion von Cyclohexen mit Bis-2,2,2-trichlor-ethylazodicarboxylat bei 155°C, das nach Aufarbeitung eine Ausbeute von 70% an gewünschtem Tetrahydroanilinderivat liefert.

5

G. Kresze und H. Münsterer (*J. Org. Chem.* **1983**, *48* 3561) beschreiben eine En-Reaktion von Cyclohexen mit Bis(methoxycarbonyl)schwefeldiimid zu einem Produkt, das nach basischer Aufarbeitung ein Tetrahydroanilinderivat liefert. In den beiden letzten Fällen steht das in stöchiometrischen Mengen zu verwendende Reagenz einer kommerziellen Nutzung im Wege.

10

In JP-A-01 261 354 (Sumitomo Corp.) ist das beste bislang bekannt gewordene industrielle Verfahren zur Synthese von Tetrahydroanilinderivaten beschrieben worden. 1,2-Dichlorhexan wird im Autoklaven in Gegenwart von Ammoniak in Isopropanol in einer Ausbeute von 80% zum 2-Cyclohexenamin umgesetzt. Der Umstand, daß zunächst 1,2-Dichlorhexan gewonnen werden muß und der hohe apparative Aufwand zur Durchführung von Autoklavenreaktionen lassen dieses Verfahren aber als nicht besonders vorteilhaft erscheinen.

15

Es bestand daher der Bedarf nach einem einfacheren Zugang zum Tetrahydroanilin bei deutlicher Entlastung der Umwelt und gleichzeitiger Reduktion der Produktionskosten.

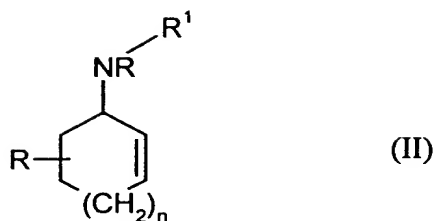
20

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine Ringschlußmetathesereaktion, die ausgehend von terminalen 3-Amino-octadienen zu den entsprechenden ringgeschlossenen Verbindungen führt, gelöst. Eine derartige Ringschluß-metathesereaktion ist bisher nicht bekannt geworden.

25

Der vorliegenden Erfindung lag auch die Aufgabe zugrunde, ein universell anwendbares Verfahren bereitzustellen, mit dem außer Tetrahydroanilin auch andere, ggf. größere,  $\alpha$ -funktionalisierte ungesättigte Ringsysteme der Formel (II) erhältlich sind.

30



Bei der Olefinmetathese funktionalisierter terminaler Diene in Gegenwart von Edelmetallkatalysatoren wird ein Ringschluß des Diens induziert, wobei bei dieser Reaktion Ethylen als weiteres Wertprodukt gewonnen wird (einen Überblick über diesen Reaktionstyp geben z. B. M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124 und S. Armstrong, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 371). Die gewünschten Ringschlußreaktionen stehen dabei prinzipiell in Konkurrenz zur Polymerisation der Ausgangsprodukte. Die Bildung der Ringsysteme wird durch die Durchführung der Reaktion in einem organischen Lösungsmittel bei hoher Verdünnung begünstigt. Dies gilt insbesondere für die Darstellung mittlerer (8 bis 11 Ringglieder) und großer ( $\geq 12$  Ringglieder) Ringe. Die als Ausgangsprodukte benötigten Diene können leicht durch eine sogenannte Telomerisierungsreaktion oder auf andere, an sich bekannten Reaktionswegen gewonnen werden.

Die Telomerisationsreaktion (beschrieben z. B. von T. Prinz, W. Keim, B. Drießen-Hölscher, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1835) kommt mit sehr einfachen und leicht zugänglichen Edukten aus, nämlich Ammoniak und Butadien.

Erfindungsgemäß wird dieses Edukt bevorzugt in einer geschützten Form eingesetzt, besonders bevorzugt in seiner acylierten Form. Im allgemeinen wird man das Formamid einsetzen, es sind aber auch andere Schutzgruppen wie z. B. Carbamate anwendbar. Die Schutzgruppen lassen sich leicht entfernen bzw. in einer Gleichgewichtsreaktion auf das Edukt übertragen, so daß dieser Hilfsstoff vollständig recycelbar ist.

Als Katalysatoren werden im erfindungsgemäßen Verfahren die in WO-A-93/20111 beschriebenen Ruthenium-Alkylidenverbindungen, die von A. W. Stumpf, E. Saive, A. Deomceau und A. F. Noels in *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1127-1128 beschriebenen Katalysatorsysteme auf Rutheniumbasis oder die von P. Schwab, R. H. Grubbs und J. W. Ziller in *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100 veröffentlichten Katalysatorsysteme bevorzugt verwandt.

Besonders bevorzugt wird Bis(tricyclohexylphosphin)benzylidenruthenium(IV)dichlorid oder (Tricyclohexylphosphin)-benzyliden-chloro-ruthenium-(IV)-2-[(2,6-diisopropylphenyl)imino]methyl-4-nitrophenolat eingesetzt.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren wird aus einem  $\alpha$ -funktionalisierten Dien, bevorzugt einem 1,7-Octadien aber auch einem längerkettigen Dien quantitativ ein cyclisches ungesättigtes Ringsystem der Formel (II) erhalten.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird permanent unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet.

Die Katalysatormenge beim erfindungsgemäßen Verfahren liegt in der Regel bei 0.001 bis 10 mol%, bezogen auf die Verbindung der Formel (I), bevorzugt wird man die Reaktion bei 0.1 bis 1 mol% durchführen.

Die Reaktionszeit ist variabel und hängt von der Reaktionstemperatur, dem Reaktionsdruck und der Art und der Menge des Katalysators ab. Normalerweise beträgt die Reaktionszeit 0.01 bis 30 Stunden, bevorzugt 1 bis 10 Stunden.

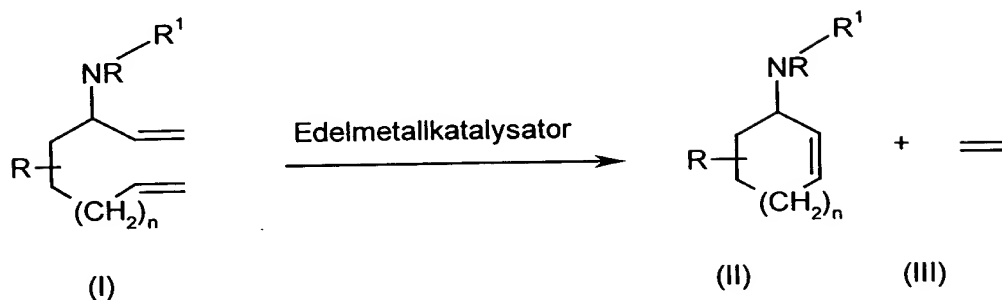
Der im erfindungsgemäßen Verfahren anzuwendende Druck ist kein kritischer Parameter. Es können auch Unterdrücke bis 0.01 bar und Überdrücke bis beispielsweise 100 bar verwandt werden, bevorzugt jedoch 0.1 bis 10 bar absoluter Druck, besonders bevorzugt Atmosphärendruck.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt die Ringschlußmetathese in einem Lösungsmittel oder ohne die Verwendung eines Lösungsmittels. Das Lösungsmittel kann wirksam zur Steuerung der Reaktionsgeschwindigkeit eingesetzt werden. Das geeignete Lösungsmittel für ein ausgewähltes Substrat kann durch den Fachmann im vorliegenden Fall in einer üblichen Reihenuntersuchung ohne großen Aufwand ermittelt werden. Das Lösungsmittel ist bevorzugt ein inertes organisches Lösungsmittel, zum Beispiel unter Reaktionsbedingungen flüssige aliphatische Kohlenwasserstoffe mit 4 bis 20 Kohlenstoffatomen wie Butan, Pentan, Hexan oder Heptan, Chlor- und Bromkohlenwasserstoffe, zum Beispiel Dichlormethan, Chloroform, Bromoform, Iodoform oder auch fluorierte Benzole oder dessen Derivate (z.B. Trifluortoluol), chlorierte oder bromierte Benzole, oder aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol, wobei diese nur beispielhaft zu verstehen sind. Daneben ist auch die Nutzung von Ethern (z.B. Diphenylether) möglich. Bevorzugt ist die Verwendung von Benzol oder Toluol.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von ionischen Flüssigkeiten als Lösungsmittel beziehungsweise der Zusatz von ionischen Flüssigkeiten zu den für das erfindungsgemäße Verfahren geeigneten Lösungsmitteln. Bei ionischen Flüssigkeiten (siehe auch z.B. C.L. Hussey, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1763) handelt es sich um Mischungen von Salzen, die unter Raumtemperatur schmelzen. Diese ionischen Flüssigkeiten sind in einem erstaunlich großen Temperaturintervall (über 200°C) flüssig. Solche Salzmischungen können Aluminiumhalogenide in Kombination mit einem oder mehreren substituierten Imidazoliumhalogeniden, Pyridinium-halogeniden und Phosphoniumhalogeniden enthalten. Beispiele von substituierten Derivaten der vorgenannten Salze sind 1-Methyl-3-butyylimidazoliumhalogenide, 1-Methyl-3-ethylimidazoliumhalogenide 1-Butyl-pyridiniumhalogenide und Tetrabutylphosphoniumhalogenide. Einen Überblick über Anwendungen und Verwendungen ionischer Flüssigkeiten geben H. Olivier und Y. Chauvin, *Chem. Ind. (Dekker)* **1996**, 68 (Catalysis of Organic Reactions), 249.

- Die ionische Flüssigkeit kann im erfindungsgemäßen Verfahren als alleiniges Lösungsmittel eingesetzt werden oder einem für das erfindungsgemäße Verfahren geeigneten Lösungsmittel zugesetzt werden. Über die Menge an ionischer Flüssigkeit bezogen auf das Edukt, die dem Reaktionsmedium zugesetzt wird, läßt sich die
- 5 Art der aus dem erfindungsgemäßen Verfahren hervorgehenden Produkte steuern: ein Unterschuß oder äquimolarer Einsatz an ionischer Flüssigkeit bezogen auf das Edukt führt zu überwiegend bis teilweise polymeren Produkten, ein Überschuß an ionischer Flüssigkeit führt zu cyclischen ungesättigten Ringsystemen der Formel (II).
- 10 Besonders bevorzugt ist der Zusatz von ionischen Flüssigkeiten zum Reaktionsmedium des erfindungsgemäßen Verfahrens bei Verwendung von ionischen Edelmetallkatalysatoren oder Katalysatoren, die sich bevorzugt in der ionischen Flüssigkeit lösen. Hierbei wird eine heterogene Katalyse dadurch herbeigeführt, daß der Katalysator bevorzugt in der ionischen Flüssigkeit löslich ist, während sich das Edukt und
- 15 das entstehende Reaktionsprodukt im organischen Lösungsmittel löst. Nach beendeter Reaktion kann die ionische Flüssigkeit mit dem darin befindlichen Edelmetallkatalysator leicht von der organischen Phase mit dem darin befindlichen Produkt abgetrennt werden. Die ionische Phase mit dem Katalysator steht für weitere Reaktionszyklen zur Verfügung.
- 20 Die Reaktionstemperatur ist kein kritischer Parameter. Im allgemeinen wird die Reaktionstemperatur durch den Siedepunkt des verwandten Lösungsmittels bzw. durch die Siedepunkte der Edukte bestimmt, sofern nicht durch die Einwirkung von Druck diesem entgegengewirkt wird.
- 25
-

### Allgemeine Reaktionsgleichung des Verfahrens



5 Hierin bedeuten jeweils unabhängig voneinander

R einen oder mehrere weitere organische Substituenten, bevorzugt Wasserstoff, ggf. anelliertes Aryl, Alkyl, -CN, -COOR<sup>2</sup>, Halogen,

10      R<sup>1</sup>    -COR, -SO<sub>2</sub>PHR, -COOR, CONRR<sup>2</sup> oder CONRR, *tert.*-Butyl und PR<sub>3</sub> oder PR<sub>3</sub><sup>2</sup>

R<sup>2</sup>    Alkyl, Phenyl

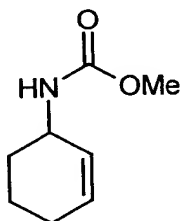
15 und

n die Zahlen 1,2,3 oder 4, bevorzugt 1 oder 2, besonders bevorzugt 1.

Die Doppelbindung des resultierenden Moleküls (II) kann ebenfalls durch mindestens einen Rest R substituiert sein.

Die Art des Substituenten R ist nicht wesentlich für die Erfindung, es können im Prinzip alle in der organischen Chemie gängigen Reste verwendet werden. Die bevorzugten Alkylgruppen R sind erfindungsgemäß lineare oder verzweigte C<sub>1</sub>- bis

C<sub>8</sub>-Alkylgruppen, besonders bevorzugt lineare C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylgruppen, bei den Arylgruppen Y und R handelt es sich bevorzugt um Phenylgruppen.

**Beispiele****Beispiel 1: N-Carboxymethyl-3,4,5,6-tetrahydroanilin**

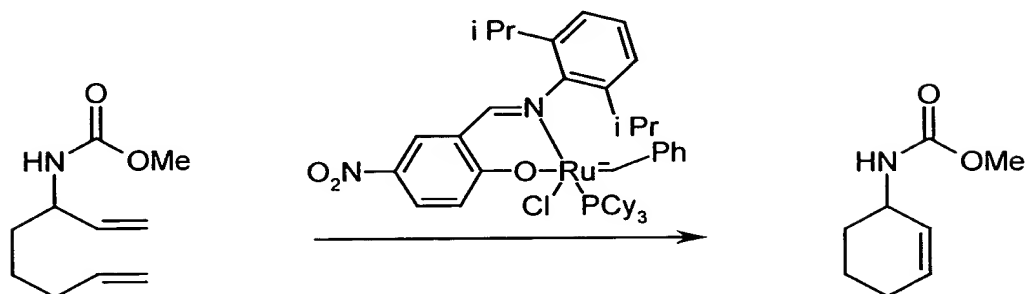
5

92 mg (0.5 mmol) N-Carboxymethyl-3-Amino-1,7-octadien und 4 mg Bis(tricyclohexylphosphin)benzylidenruthenium(IV)dichlorid (ca 1 mol%) werden in einem ausgeheizten Schlenk-Rohr unter Argon-Atmosphäre in 1 ml abs. Benzol gelöst. Man läßt ca. 2 h bei 50°C reagieren. Diese Reaktion verläuft mit gleichem Ergebnis und in gleicher Zeitdauer auch in Chloroform (Kp. 56°C). Zur Abtrennung des homogen vorliegenden Katalysators filtriert man über eine sehr kurz Kieselgel-Filtriersäule (0,5 cm), wäscht vier mal mit je 1 ml Acetonitril nach und engt ein.

Ausbeute: 77 mg N-Carboxymethyl-3,4,5,6-tetrahydroanilin (0.49 mmol, 99%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.85 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 5.60 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.70 (1H, s), 4.20 (1H, s), 3.65 (3H, s), 1.98 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.62 (2H, m), 1.52 (1H, m).

20

**Beispiel 2: N-Carboxymethyl-3,4,5,6-tetrahydroanilin**

- 5 92 mg (0.5 mmol) N-Carboxymethyl-3-Amino-1,7-octadien und 10 mg des in dem obigen Reaktionsschema gezeigten Rutheniumkatalysators (Tricyclohexylphosphin)-benzyliden-chloro-ruthenium-(IV)-2-[(2,6-diisopropylphenyl)imino]methyl-4-nitrophenolat werden in einem ausgeheizten Schlenk-Rohr unter Argon-Atmosphäre in 1 ml abs. Hexan und einer Gemisch von 290 mg (2 mmol) Methyl-ethyl-imidazolium-chlorid und 266 mg (2 mmol) Aluminiumtrichlorid gelöst. Man läßt ca. 10 3 h bei 50°C reagieren. Zur Aufarbeitung pipetiert man die organische Phase ab, wäscht die Phase der ionischen Flüssigkeiten noch zwei Mal mit je 2 ml Hexan und engt ein. Abschließend filtriert man über eine sehr kurze Kieselgel-Filtriersäule (0,2 cm) und wäscht einmal mal mit 1 ml Acetonitril nach und engt ein. Der in der 15 ionischen Flüssigkeit gelöste Katalysator steht für eine weitere Umsetzung mit Substrat in Hexan zur Verfügung.

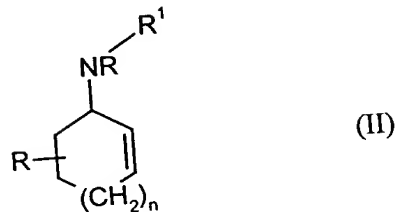
Ausbeute: 74 mg N-Carboxymethyl-3,4,5,6-tetrahydroanilin (0.49 mmol, 95%).

- 20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.85 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.60 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 4.70 (1H, s), 4.20 (1H, s), 3.65 (3H, s), 1.98 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.62 (2H, m), 1.52 (1H, m).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von zumindest  $\alpha$ -substituierten Ringsystemen der Formel (II)

5



in welcher jeweils unabhängig voneinander

10

R einen oder mehrere organische Substituenten, bevorzugt Wasserstoff, ggf. anelliertes Aryl, Alkyl, -CN, -COOR<sup>2</sup>, Halogen,

R<sup>1</sup> -COR, -SO<sub>2</sub>PHR, -COOR, CONRR<sup>2</sup> oder CONRR, *tert.*-Butyl und PR<sub>3</sub> oder PR<sub>2</sub><sup>3</sup> und

15

R<sup>2</sup> Alkyl, Phenyl

und

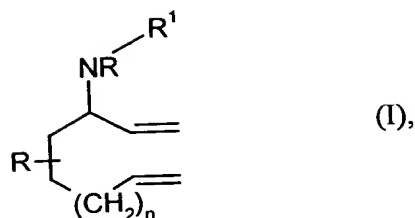
20

n die Zahlen 1,2,3 oder 4, bevorzugt 1 oder 2, besonders bevorzugt 1

bedeuten und auch die Doppelbindung durch mindestens einen Rest R substituiert sein kann,

25

in welchem eine Verbindung der Formel (I)



in welcher R, R<sup>1</sup> und n die oben angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators und ionischen Flüssigkeiten einer Metathese-  
reaktion unterworfen wird.

5

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Edelmetallkatalysator ein Rutheniumkomplex eingesetzt wird.

10

3. Verfahren gemäß Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Edelmetallkatalysatoren um Bis(tricyclohexylphosphin)benzylidenruthenium(IV)dichlorid oder (Tricyclohexylphosphin)-benzyliden-chlororuthenium-(IV)-2-[(2,6-diisopropylphenyl)imino]methyl-4-nitrophenolat handelt.

15

4. Verfahren gemäß Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R in Formeln (I) und (II) die Bedeutung Wasserstoff, ggf. anelliertes Aryl, Alkyl, -CN, -COOR<sup>2</sup> oder Halogen hat.

20

5. Verfahren gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß n in Formeln (I) und (II) die Bedeutung 1 oder 2 hat.

6. Verfahren gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß n in Formeln (I) und (II) die Bedeutung 1 hat.

25

7. Verfahren gemäß Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß in Formeln (I) und (II) R<sup>1</sup> und R Wasserstoff bedeuten und n den Wert 1 hat.

**Verfahren zur Synthese  $\alpha$ -substituierter Ringsysteme**

**Z u s a m m e n f a s s u n g**

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es möglich, mit wenigen Reaktionsschritten einen neuen Zugang zu  $\alpha$ -substituierten Ringsystemen zu schaffen, die ggf. weitere Substituenten haben.